自闭症谱系障碍个体的疼痛敏感性异常：来自元分析的证据

张文芸[1] 李晓云[1] 姚俊杰[1] 叶倩[1] 彭微微[1]

([1]深圳大学心理学院)

摘 要 本研究采用元分析方法，以疼痛阈限、疼痛诱发生理反应和疼痛评分为结果变量，考察了自闭症谱系障碍个体(Autism Spectrum Disorder, ASD)的疼痛敏感性异常，以期为 ASD 的诊断和干预提供参考。元分析共纳入 16 项研究(总样本量 $N = 822$)。对于疼痛阈限，ASD 组和对照组无显著差异，但受到疼痛模态等变量的调节作用，如 ASD 组的压力疼痛阈限显著低于对照组。对于疼痛诱发生理反应，ASD 组对现实医疗疼痛的生理反应强于对照组。然而，ASD 组和对照组在疼痛评分上无显著差异。将来研究应结合多模态疼痛刺激和多维度疼痛评估，系统考察 ASD 个体的疼痛敏感性及其与临床核心症状之间的联系。

关键词 自闭症谱系障碍，疼痛敏感性，元分析，疼痛阈限，疼痛诱发生理反应

收稿日期：2020-09-21

*国家自然科学基金(31871127)，广东省普通高校特色创新类项目(2019KTSCX149)，及深圳市基础研究自由探索项目(JCYJ20190808154413592)资助。

通讯作者: 彭微微，E-mail: ww.peng0923@gmail.com

1 引言

自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)是由神经系统发育异常而导致的广泛性发展障碍，核心症状包括社会沟通和社会交往的缺陷，以及局限和重复的行为、兴趣或活动。根据《精神疾病诊断与统计手册(第五版)》(Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition, DSM-5; American Psychiatric Association, 2013)，感觉异常被列入 ASD 核心症状之局限和重复的行为、兴趣或活动之下。据统计，65%~90%的 ASD 个体存在异常的感觉反应，包括对特定声音、光线、气味、味道等不同模态的感觉刺激反应过度或反应不足(Leekam et al., 2007)；约 95%的 ASD 儿童存在感觉异常行为，如对响声反应过度、着迷于旋转或闪烁的灯光或物体等(Rogers & Ozonoff, 2005)。在诸多异常的感觉反应中，Klintwall 等人(2011)发现对声音和疼痛刺激的异常反应是 ASD 儿童区别于其他发展障碍儿童的最为典型特征。对于疼痛这一模态，DSM-5 将 ASD 个体的疼痛异常描述为“对疼痛不敏感”(apparent indifference to pain)，即 ASD 个体的疼痛敏感性低于普通个体。然而，目前研究结果存在较大的异质性(Allely, 2013)：有的研究发现 ASD 个体对疼痛刺激表现为反应过度(Rattaz et al., 2013)，有的则发现 ASD 个体对疼痛反应不足或反应正常(李晋等, 2015; Fründt et al., 2017)。

疼痛异常反应可能与 ASD 个体的临床核心症状紧密相关。例如，ASD 个体对疼痛的反应不足可能导致不适当的局限重复行为，如敲击脑袋、撕扯头皮等自残行为(Summers et al., 2017)。其次，优先发展的感知觉系统障碍可能会对随后发展的社会认知系统产生次级影响(Bailey et al., 1996)，即 ASD 个体的疼痛敏感性异常可能会影响其社交功能的发展(Fitzgibbon et al., 2013)。动物研究直接证明了疼痛敏感性异常与 ASD 核心症状之间的联系：当敲除自闭症基因 SHANK3 后，突变小鼠不仅表现出典型的 ASD 核心症状，包括社会交流障碍、异常动作频繁等，还表现出对热痛刺激的反应不足(Han et al., 2016)。因此，理解 ASD 个体的疼痛敏感性异常有助于拓展 ASD 的生物学机制，如从疼痛感觉信息加工异常的角度去解释 ASD 个体的局限重复行为和社交功能障碍。

疼痛是与组织损伤或潜在组织损伤相关，或类似相关的，一种不愉悦的主观感受和情感体验(Raja et al., 2020)。疼痛促使个体觉察环境中的实际或潜在威胁，激活防御系统，从而趋利避害。在临床上，疼痛是多种疾病的主要症状，已被视为除呼吸、脉搏、体温、血压之外的“第五大生命体征”(McCaffery & Pasero, 1997)。然而，不同个体对同一伤害性刺激或

同一临床疾病会产生不同的疼痛反应，表现为疼痛敏感性的个体差异。疼痛敏感性的个体差异可以预测慢性疼痛发生发展的风险性(Meints et al., 2019)，如高疼痛敏感性的个体从急性术后疼痛发展为慢性疼痛的风险性更高(Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009)。另一方面，疼痛敏感性的个体差异会影响医疗资源的分配，如低疼痛敏感性患者会报告更低的疼痛体验，导致医务人员难以准确、有效地评估他们的症状。因此，从临床实践的角度来说，理解 ASD 个体的疼痛敏感性异常有助于评估和识别 ASD 个体的疼痛反应，指导医疗资源的合理分配和治疗方案的精准选择，从而提高 ASD 个体的生活质量。

已有研究探讨了 ASD 个体的疼痛敏感性异常，根据其使用的研究方法，可分为个案法、调查法和实验法。其中，个案法和调查法倾向于支持 ASD 个体的低疼痛敏感性，而实验法的研究结果异质性较高。

1.1 个案法

早期的个案研究主要依赖临床医生对 ASD 儿童行为表现的观察记录，大部分个案研究倾向于支持 ASD 个体的低疼痛敏感性。例如，据 Mahler(1952)记录，一名 ASD 儿童使用打火机灼烧自己的嘴唇，然而情绪异常镇静；据 Rothenberg (1960) 记录， ASD 儿童乔尼即使受到强烈的撞击也不觉得疼；据 Gillberg 和 Coleman(2000)记录，ASD 儿童莎莉可以不穿任何衣服裸着身子在雪中奔跑玩耍，还有一名 ASD 儿童可以面不改色地将手伸进壁炉里直到闻到烧焦味才取出。以上行为或动作对于普通个体而言会造成难以忍受的疼痛，但 ASD 个体似乎疼痛迟钝甚至缺失。值得注意的是，个案研究往往基于对较少样本的观察，结果容易受到观察者本人的主观预期和知识经验的影响。

1.2 调查法

调查研究的形式一般为问卷或访谈，可针对 ASD 个体或其照护者展开。有研究对 ASD 个体和普通个体施测了感觉敏感性问卷(Sensory Sensitivity Questionnaire, SSQ; Minshew & Hobson, 2008)，结果发现 ASD 个体报告了更高的疼痛敏感性。不可否认，疼痛作为一种主观的个人体验，自我报告是最为直接的疼痛评估方式，但这需要报告者对疼痛经历有着清晰准确的回忆能力以及完整的自我审视能力(Moore, 2015)。因此，依赖自我报告的疼痛评估不适用于存在阅读障碍和智力障碍的 ASD 个体。ASD 个体的照护者，如父母，是他们朝夕相处的对象，十分了解他们的生活习惯及行为反应模式。为此，有研究通过照护者的报告间接

调查了 ASD 个体的疼痛敏感性，然而结果差异较大。ASD 个体的父母在 SSQ 上报告了高疼痛敏感性(Minshew & Hobson, 2008)，而在交流障碍儿童疼痛评估量表(Non-Communicating Children's Pain Checklist, NCCPC; McGrath et al., 1998)上报告了正常的疼痛敏感性(Nader et al., 2004)。还有研究使用前语言期疼痛评估量表(Pre-Linguistic Behavioral Pain Reactivity Scale, PL-BPRS; Tordjman et al., 1999)对 73 名 ASD 个体的父母展开调查，发现在整体的疼痛反应上，65.8%ASD 个体的父母选择了低疼痛反应，27.4%选择了正常疼痛反应，2.8%选择了高疼痛反应，2.8%选择了无疼痛反应，1.4%选择了诡异的疼痛反应，这提示大部分 ASD 个体可能存在低疼痛敏感性(Tordjman et al., 2009)。然而，这些问卷调查结果的差异性较大，这可能与不同问卷的题目设置方式，条目以及选项类型不同有关。

问卷法容易受到书面语言文字的限制与影响，访谈法则存在相对更高的灵活性。在一项针对 77 名 ASD 儿童父母和 32 名普通儿童父母的访谈研究中(Militerni et al., 2000)，如果父母在访谈过程中提及儿童对伤害性刺激的异常疼痛反应，研究者便会围绕频率、刺激类型和发生场所等问题展开针对性提问。然后对父母的回答进行编码归类，结果发现 57%ASD 儿童的父母报告正常疼痛反应，22%报告低疼痛敏感反应，21%报告超低疼痛敏感反应，而在对照组中这三个比例分别是 91%、6%和 3%，这支持了 ASD 个体的低疼痛敏感性。Klintwall 等人(2011)对 208 名 ASD 学前儿童的父母展开了访谈，发现在疼痛模态上，43%ASD 儿童的父母报告了自己的孩子对疼痛反应较弱，即低疼痛敏感性。以上两个访谈研究均支持 ASD 儿童的低疼痛敏感性，但是访谈法容易受到主试提问倾向性的影响。例如在 Klintwall 等人的研究中，对于听觉和触觉的提问方式为“是否对声音过度反应”、“是否对触觉过度反应”等，而对痛觉的提问方式为“是否对疼痛反应较弱”。除此之外，访谈问题的设置和编码方式也会影响研究结果，如在 Militerni 等人的研究中，疼痛反应的编码分类仅包含正常疼痛反应和低疼痛反应两种类型，而不包含高疼痛反应类型。

1.3 实验法

实验法是在控制条件下评估 ASD 个体的疼痛反应，可分为自然实验法(涉及现实医疗操作诱发疼痛，如打针、抽血或拔牙等)和实验室实验法(涉及实验室诱发疼痛，如冷痛、热痛或电刺激疼痛等)。自然实验法主要考察了 ASD 个体在真实医疗场景中的疼痛反应，研究发现在静脉穿刺过程中，ASD 个体心率反应比普通个体更为强烈(Tordjman et al., 2009; 李晋等, 2015)，且心率上升和下降速度更慢(Rattaz et al., 2013)。自然实验研究具有较高的生态效度，

研究结果揭示了 ASD 个体在现实医疗过程中表现出更强烈的生理反应，即更高的疼痛敏感性。

实验室疼痛评估一般结合标准化的伤害性刺激和心理物理法评估个体的疼痛敏感性，常用的指标有疼痛阈限、疼痛耐受阈限和疼痛评分。疼痛阈限指个体刚刚感受到疼痛的最小刺激量，如按递增或者递减的序列给予被试一系列间距较小的物理刺激，刚刚能引起被试疼痛感觉的物理刺激强度为疼痛阈限。疼痛耐受阈限指个体能承受的最大的疼痛刺激量，如指导被试将手浸入恒温的冰水中(如 2 摄氏度)，并要求尽可能长时间地停留在水中，直到感觉疼痛剧烈无法忍受之时再将手抽出，被试将手放入水中到从水中抽出的时间为冷痛耐受阈限。疼痛强度评分指个体接受某一阈上疼痛刺激(超出疼痛阈限的伤害性刺激)所感受到的疼痛强度，例如给予被试 3J 的激光热刺激，要求被试报告体验到的疼痛强度(如评分范围为 0 到 10：0 代表一点都不痛，10 代表难以忍受的疼痛)。值得注意的是，这些测试指标和疼痛敏感性的联系存在差别：疼痛阈限/疼痛耐受阈限越高，说明疼痛敏感性越低；而疼痛评分越高，说明疼痛敏感性越高。在疼痛诱发模态上，实验室实验法涉及冷热痛刺激、压力疼痛刺激、电疼痛刺激和激光疼痛刺激等。然而，目前实验室实验法的研究结果存在较大的异质性，例如有的研究发现 ASD 儿童表现出更低的冷痛和热痛阈限，即对冷痛和热痛的高敏感性(Cascio et al., 2008; Failla et al., 2019)，有的研究则发现 ASD 儿童表现出更高的电刺激疼痛阈限，即对电刺激疼痛的低敏感性(李晋等, 2015)，还有研究发现 ASD 个体在冷热痛和电刺激疼痛的感知上均与普通个体无显著差异(Fründt et al., 2017; Vaughan et al., 2019; Yasuda et al., 2016)。

1.4 研究目的

相比个案法和调查法，实验法对实验条件进行了严格的控制，如控制疼痛刺激的呈现时间、强度和位置，准确记录 ASD 个体的生理或行为反应，从而可以在较为严格的实验设计和实验控制下评估 ASD 个体的疼痛敏感性。然而，目前来自实验研究的结果存在较高的异质性。因此，本研究采用元分析方法，对已有 ASD 个体疼痛敏感性的实验研究进行重新整理、计算效应量，系统地考察 ASD 个体的疼痛敏感性异常，分析影响结果异质性的调节变量，以期为现有研究的不一致结论提供更加客观、全面的信息。

2 方法

2.1 文献检索

文献检索涵盖了中文和英文文献，检索起始时间为 1900 年 1 月 1 日，截止日期为 2020 年 8 月 10 日。中文文献检索使用中国知网学术期刊网络出版总库，英文文献检索使用 PubMed，Web of Science，PsycInfo 三个数据库，同时采用文献回溯的方法和 Google Scholar 进行文献补查。基于本文的主题选择了检索关键词，即与“疼痛”以及“自闭症”相近或相关的中英文词汇，中文检索关键词为[“疼痛”或“伤害性刺激”] 和 [“自闭症”或“孤独症”或“阿斯伯格综合征”]，英文检索关键词为[“pain” or “nociception”] 和 [“autis*” or “ASD” or “Asperger”]。

2.2 文献的纳入与排除

文献纳入标准包括：(1)研究为实证研究，且包含实验组和对照组，其中实验组为自闭症谱系障碍个体(不包含高自闭特质者)，而对照组为普通个体；(2)研究存在疼痛敏感性的测量指标，如疼痛阈限、疼痛耐受阈限、疼痛评分和疼痛诱发生理反应等；(3)研究报告数据完整，比如平均数、标准差和样本量等(在文献收集的过程中，如果发现有的研究没有报告可转换的指标，则尝试从其它途径获得相关的数据结果，若仍无法获得，则排除该样本)。

文献排除标准包括：(1)文献为综述、会议摘要、专利、硕博论文、观察性研究或调查性研究；(2)动物研究；(3)文献报告的数据不完整，且无法获得原始数据。

2.3 文献筛查过程与结果

如图 1 所示，文献筛查包括检索、初筛、确认和纳入 4 个阶段。两名评价者(本文第 1 和第 2 作者)依据纳入和排除标准独立进行筛查，确定最终纳入元分析文献。其中，中文文献符合要求的有 1 篇，英文文献 15 篇(共 16 篇，总样本量为 822 人)。

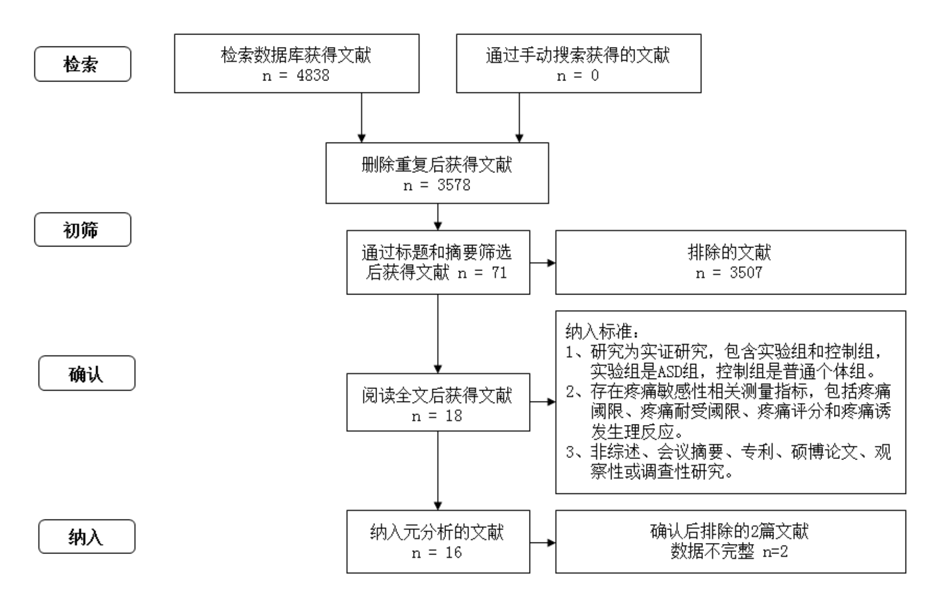


图 1 文献检索过程及纳入与排除流程图

2.4 文献编码与效应量计算

对纳入元分析的研究进行调节变量编码，包括：(1)刺激模态：冷痛刺激、热痛刺激、压力疼痛刺激、机械疼痛刺激和电疼痛刺激，其中，冷压痛和接触式冷痛二者均属于实验性诱发冷痛刺激(Simone & Kajander, 1997)，故将二者一起纳入冷痛模态进行元分析(Kim et al., 2017)；(2)刺激位置：手臂、手部(包括手掌和手背)、腿部和多部位均值；(3)ASD 组样本量：$n \le 10$、$10 < n \le 20$、$20 < n \le 50$ 和 $n > 50$；(4)被试群体：仅包含儿童、仅包含青少年、包含青少年与成年人和仅包含成年人，其中 12 岁及以下编码为儿童，13 岁到 18 岁编码为青少年，18 岁以上编码为成人；(5)研究地区：亚洲、美洲和欧洲。文献具体编码见表 1。

本研究采用 STATA12.0 进行元分析，使用标准化均数差 *Hedge's g*，即 *Cohen's d* 的修正量，作为 ASD 组与对照组差异的效应量。如果一项研究设置多种条件或多项试验可得到多个效应量，会占据较大的权重，容易导致结果偏差(Borenstein et al., 2009)。因此，对于多测量结果的研究，如涉及不同刺激模态的疼痛阈限，分析文献所报告的不同条件是否为本研究关注的重要调节变量：如果是，则按照这些条件分解为多项独立研究，分别计算其效应量；反之，则先合并处理后，再将平均合并效应量纳入整体分析(Kim et al., 2017)。

2.5 模型选定与异质性分析

相比于固定效应模型，随机效应模型往往与现实更加吻合，且可以同时考虑研究内和研究间的变异情况，减小评估误差。由于本研究纳入的文献在研究对象、疼痛刺激模态和刺激

位置等诸多方面存在差异，故选择随机效应模型进行元分析(Stubbs et al., 2015)。采用 Q 检验和 I^2 统计量来检验研究间的异质性。Q 值显著表示研究之间存在异质性；I^2 描述研究之间的方差在总体方差中所占比例，$I^2 \leq 25\%$表明低异质性，$I^2 \geq 75\%$表明高异质性(Huedo-Medina et al., 2006)。

2.6 发表偏倚检验

发表偏倚是指有统计学意义的研究结果更容易发表，而无统计学意义的研究成果常常被拒稿，导致在元分析过程中，较难收集全无统计学意义的文献，使被纳入的研究与实际研究之间存有系统性误差，进而影响元分析结果。发表偏倚是客观存在的，但目前尚未找到合适的矫正方法(Reed et al., 2015)，研究者一般会采用多种方法进行检验。本研究采用常用的漏斗图法、Egger 线性回归和剪补法来检测发表偏倚。

3 结果

如表 1 所示，最终有 16 篇符合标准的文献被纳入元分析，其中，12 篇涉及疼痛阈限，共生成 23 个独立效应量；5 篇涉及疼痛评分，共生成 7 个独立效应量；3 篇涉及疼痛诱发的生理反应(心率变化)，共生成 3 个独立效应量；2 篇涉及疼痛耐受阈限，共 4 个独立效应量。由于涉及疼痛耐受阈限的文献数量较少，不满足进行元分析的要求(文献数量应大于等于 3 篇，Nahman-Averbuch et al., 2018)，本研究仅对疼痛阈限、疼痛评分和疼痛诱发生理反应这三个结果变量进行元分析，而对疼痛耐受阈限的结果仅进行定性描述。由于疼痛评分越高或疼痛诱发生理反应越强，说明疼痛敏感性越高；而疼痛阈限越高，则说明疼痛敏感性越低。为保证方向的一致性，对于结果变量疼痛阈限，我们对原始数据进行了重新编码，即两组被试的平均值上均乘以负号，标准差保持不变，再进行元分析(Tesarz et al., 2012)。若效应量为正值，说明 ASD 个体比普通个体的疼痛敏感性更高；若效应量为负值，说明 ASD 个体比普通个体的疼痛敏感性更低。

表 1 纳入元分析的研究的相关信息(16 篇)

研究	ASD 组样本量及年龄	对照组样本量及年龄	刺激模态	刺激位置	疼痛测量指标	地区	主要结果
Fan et al.,2014	n = 24 年龄：18.4 ± 2.8	n = 21 年龄：19.3 ± 3.4	压力疼痛刺激	左右手(食指背侧近端指骨)	疼痛阈限	亚洲	ASD 低疼痛阈限，高疼痛敏感性↑
Chen et al.,2017	n = 37 年龄：18.2 ± 5.2	n = 34 年龄：19.3 ± 4.6	压力疼痛刺激	左右手(食指背侧近端指骨)	疼痛阈限	亚洲	ASD 低疼痛阈限，高疼痛敏感性↑
Riquelme et al.,2016	n = 27 年龄：6.3 ± 3.2	n = 30 年龄：6.5 ± 3.4	压力疼痛刺激	脸、手背和手掌	疼痛阈限	欧洲	ASD 低疼痛阈限，高疼痛敏感性↑
Chien et al.,2017	n = 31 年龄：20.5 ± 5.2	n = 22 年龄：21.4 ± 2.6	热痛刺激	腿(外侧)	疼痛评分	亚洲	无显著差异↔
Failla et al.,2018	n = 15 年龄：27.5 ± 10.3	n = 16 年龄：30.1 ± 10.9	热痛刺激	腿(外侧)	疼痛阈限 疼痛评分	美洲	无显著差异↔
Dubois et al.,2020	n = 19 年龄：31.5 ± 8.5	n = 19 年龄：31.6 ± 8.4	热痛刺激	手臂	疼痛评分	欧洲	无显著差异↔
Cascio et al.,2008	n = 8 年龄：29.3 ± 10.5	n = 8 年龄：29.0 ± 9.7	冷痛刺激 热痛刺激	前臂 手掌	疼痛阈限	美洲	ASD 低疼痛阈限，高疼痛敏感性↑
Duerden et al.,2015	n = 20 年龄：14.6 ± 1.9	n = 55 年龄：15.7 ± 1.1	冷痛刺激 热痛刺激	前臂	疼痛阈限	美洲	无显著差异↔
Bird et al.,2010	n = 18 年龄：34.6 ± 13.3	n = 18 年龄：35 ± 12.8	电疼痛刺激	手背	疼痛阈限	欧洲	无显著差异↔
Thaler et al.,2018	n = 16 年龄：25.5 ± 5.4	n = 16 年龄：24.5 ± 2.7	电疼痛刺激	手背	疼痛阈限 疼痛评分	欧洲	无显著差异↔
李晋等，2015	n = 70 年龄：2~8	n = 71 年龄：2~8	电疼痛刺激	前臂	疼痛阈限	亚洲	ASD 高疼痛阈限，低疼痛敏感性↓
Yasuda et al.,2016	n = 15	n = 15	冷痛刺激	前臂	疼痛阈限	亚洲	疼痛阈限和耐受阈限：无显著差异↔

	年龄：25.8 ± 9.2	年龄：26.3 ± 7.5	热痛刺激 电疼痛刺激		耐受阈限 疼痛评分		疼痛评分：ASD 低疼痛评分↓
Fründt et al.,2017	n = 13 年龄：31.7 ± 8.2	n = 13 年龄：32.1 ± 7.1	冷痛刺激 热痛刺激 压力疼痛刺激 机械疼痛刺激	左右手背	疼痛阈限	欧洲	无显著差异↔
Vaughan et al.,2019	n = 13 年龄：27.2 ± 9.2	n = 13 年龄：27.1 ± 8.1	冷痛刺激 热痛刺激 冷水压痛刺激 机械疼痛刺激 压力疼痛刺激	手掌(压痛) 手部(冷水压痛) 手、脚和脸均值(其他剩余模态)	疼痛阈限 耐受阈限 (冷压痛)	美洲	无显著差异↔
Tordjman et al.,2009	n = 63 年龄：11.7 ± 4.5	n = 11 年龄：12.7 ± 5.9	静脉穿刺	手臂	生理反应 (心率)	欧洲	ASD 生理反应强烈↑，心率变化大
Rattaz et al.,2013	n = 35 年龄：4.8	n = 36 年龄：3.7	静脉穿刺	手臂	生理反应 (心率)	欧洲	ASD 生理反应强烈↑，心率变化大
李晋等, 2015	n = 68 年龄：2~8	n = 64 年龄：2~8	静脉穿刺	手臂	生理反应 (心率)	亚洲	ASD 生理反应强烈↑，心率变化大

注：ASD：自闭症谱系障碍；n：样本量

3.1 主效应检验

3.1.1 疼痛阈限

如图 2 所示，随机效应模型分析了 ASD 个体和普通个体在疼痛阈限上的差异，效应量 *Hedge's g* 为 0.34(0.2、0.5、0.8 分别对应小、中、大效应量)，双侧检验 *p* 值为 0.16, 95%的置信区间为[−0.14 ，0.82]。这说明 ASD 个体和普通个体的疼痛阈限没有显著差异。

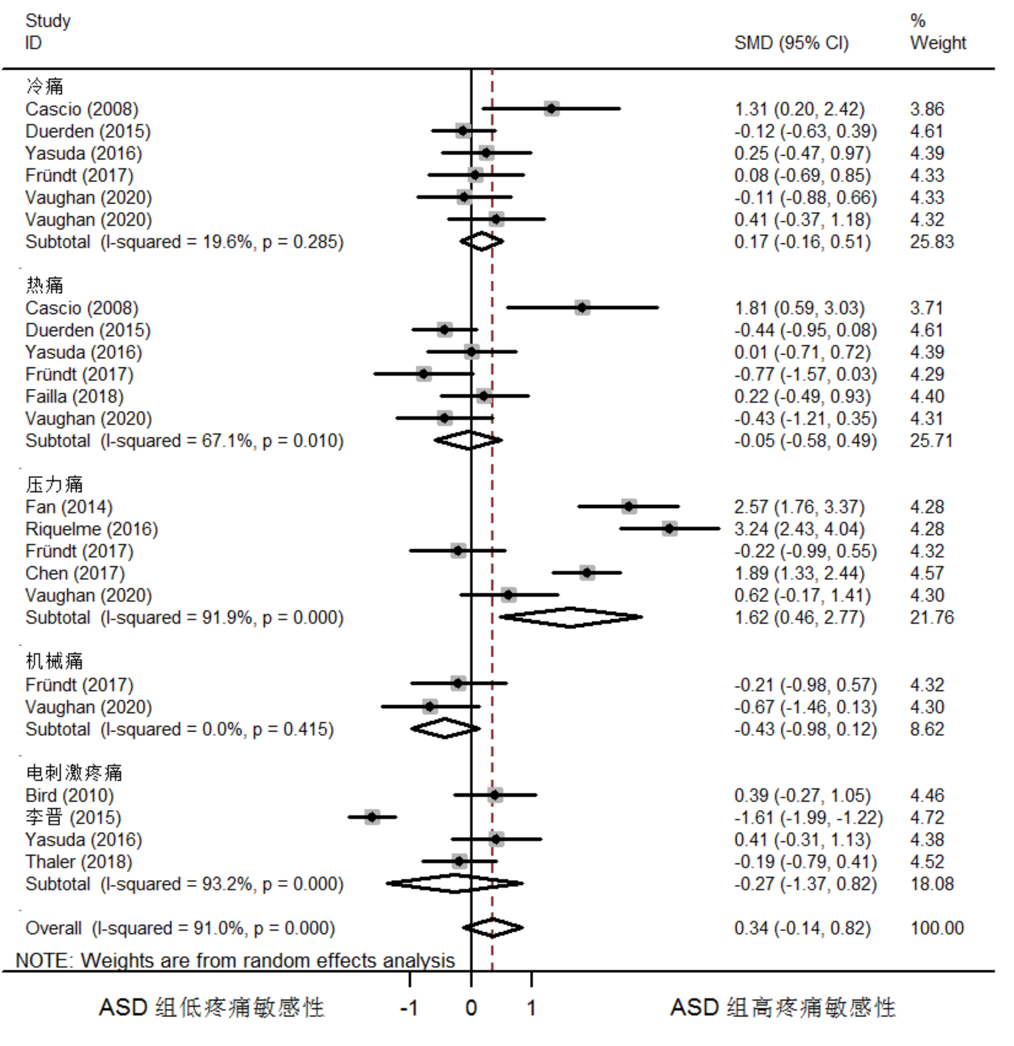


图 2 疼痛阈限森林图

3.1.2 疼痛评分

在疼痛评分这一结果变量上，涉及的刺激模态有冷痛、热痛和电刺激疼痛三种，如图 3 所示，随机效应模型分析了 ASD 个体和普通个体在疼痛评分上的差异，效应量 *Hedge's g* 为−0.26，*p* 值为 0.17，95%的置信区间为[−0.64 , 0.11]，这说明 ASD 个体和普通个体的疼痛

评分没有显著差异。

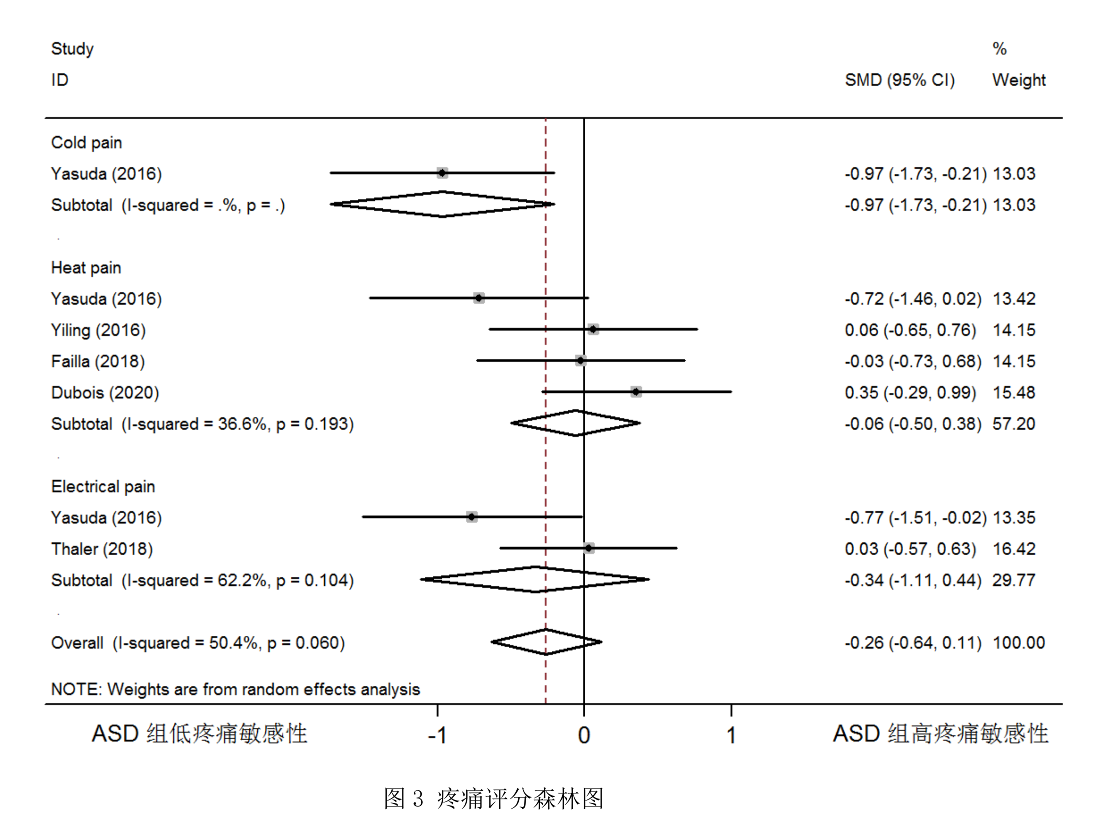


图 3 疼痛评分森林图

3.1.3 疼痛诱发生理反应

疼痛诱发的生理反应指标为现实医疗过程的心率变化量(△HR：静脉穿刺后−静脉穿刺前)。如图 4 所示，随机效应模型分析了 ASD 个体和普通个体在疼痛生理反应上的差异，效应量 *Hedge's g* 为 2.87，*p* 值为 0.002($p < 0.01$), 95%的置信区间为[1.07 , 4.67]，这说明在静脉穿刺过程中，ASD 个体的心率反应比普通个体更为强烈。

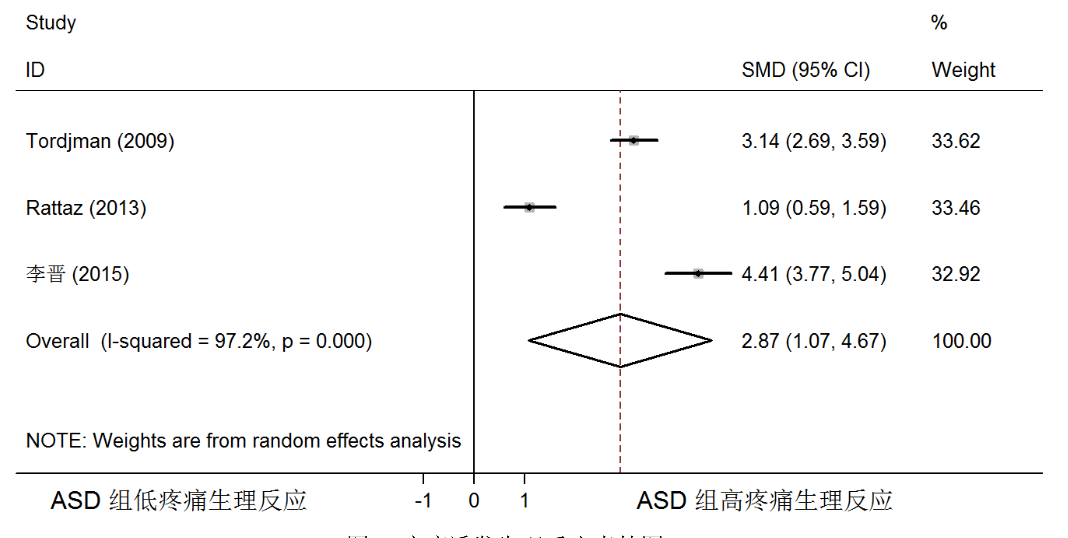


图 4 疼痛诱发生理反应森林图

3.1.4 疼痛耐受阈限

由于与疼痛耐受阈限有关的文献数量较少($n = 2$)，本研究没有对疼痛耐受阈限这一结果变量进行元分析。已有两个实验研究考察了 ASD 个体与普通个体在疼痛耐受阈限上的差异(Vaughan et al., 2019; Yasuda et al., 2016)，涉及的模态包括冷痛、热痛、电刺激疼痛。如表 2 所示， ASD 个体与普通个体在冷痛、热痛和电刺激疼痛耐受阈限上均无显著差异。

表 2　ASD 疼痛耐受阈限文章相关信息

研究	样本量	刺激模态	ASD 个体	普通个体	p
Yasuda et al.,2016	15 vs 15	接触式冷痛	2.50 ± 7.22 ℃	3.74 ± 11.24 ℃	0.66
		接触式热痛	46.12 ± 2.23 ℃	46.35 ± 3.16 ℃	0.66
		电刺激疼痛	104.48 ± 52.23 μA	92.86 ± 55.99 μA	0.47
Vaughan et al.,2019	13 vs 13	冷压痛	37.28 ± 45.49 s	28.24 ± 17.87 s	0.51

3.2 异质性检验

对疼痛阈限、疼痛评分和疼痛诱发生理反应这三个结果变量进行异质性检验。疼痛阈限和疼痛诱发生理反应的 Q 检验表明了显著的异质性($p < 0.001$)，I^2 分别是 91.0%($p < 0.001$)和 97.2%($p < 0.001$)。疼痛评分的 Q 检验没有发现显著的异质性，I^2 为 50.4%。高异质性表明可能存在调节变量对效应量存在重要的潜在调节作用，因此需要进行亚组分析进一步检验调节效应(Cooper, 1989)。

3.3 亚组分析

采用随机效应模型进行亚组分析，考察刺激模态、刺激位置、样本量、被试群体和地区等变量是否对疼痛阈限这一结果变量起到调节作用(相关结果见表 3)。由于涉及疼痛诱发生理反应这一结果变量的文献数量相对较少($n = 3$)，本研究没有针对疼痛诱发生理反应进行后续的亚组分析。

表 3 调节变量随机模型分析

调节变量	同质性分析			类别	独立样本	效应值及 95%置信区间			双侧检验
	Q_B	*df*	*p*			点估计	下限	上限	*p*
刺激模态	10.90	4	$p < 0.05$	冷痛	6	0.17	−0.16	0.51	0.31
				热痛	6	−0.05	−0.58	0.49	0.86
				压力痛	5	1.62	0.46	2.77	0.006
				机械痛	2	−0.43	−0.98	0.12	0.13
				电刺激疼痛	4	−0.27	−1.37	0.82	0.63
刺激位置	3.46	3	0.33	手部	10	0.41	−0.24	1.06	0.22
				手臂	6	0.78	−0.34	2.2	0.43
				腿部	1	0.22	−0.98	0.42	0.54
				多部位均值	6	0.93	−0.49	0.93	0.15
ASD 组样本量	79.26	3	$p < 0.001$	$n \le 10$	2	1.54	0.72	2.36	$p < 0.001$
				$10 < n \le 20$	16	−0.04	−0.24	0.15	0.65
				$20 < n \le 50$	4	1.86	0.39	3.33	0.01
				$n > 50$	1	−1.61	−1.99	−1.23	$p < 0.001$
被试群体	6.90	3	0.08	儿童	2	0.81	−3.94	5.55	0.74
				青少年	2	−0.28	−0.64	0.09	0.14
				青少年与成人	6	0.89	0.06	1.72	0.04
				成人	13	0.07	−0.26	0.40	0.66
地区	0.44	2	0.80	亚洲	6	0.57	−0.81	1.96	0.42
				美洲	10	0.14	−0.25	0.53	0.48
				欧洲	7	0.33	−0.58	1.23	0.48

注：Q_B：组间异质性 Q 检验；*df*：自由度；*p*：显著性；*n*：样本量

3.3.1 刺激模态

五种刺激模态的效应量分别为: g (冷痛) = 0.17, p = 0.31; g (热痛) = −0.05, p = 0.86; g (压力痛) = 1.62，p = 0.006；g (机械痛) = −0.43，p = 0.13；g (电刺激疼痛) = −0.27，p = 0.63。五种模态的组内异质性分别为 I^2 (冷痛) = 19.6%，I^2 (热痛) = 67.1%，I^2 (压力痛) = 91.9%，I^2 (机械痛) = 0.0%，I^2 (电刺激疼痛) = 93.2%。组间异质性检验表明五种模态的效应量存在显著差异，Q_B = 10.9，p = 0.03，这说明实验性疼痛的刺激模态对 ASD 个体的疼痛阈限异常存在显著的调节作用。

3.3.2 刺激位置

刺激位置的效应量分别为：g (手部) = 0.41，p = 0.22；g (手臂) = 0.78，p = 0.43；g (小腿) = 0.22，p = 0.54；g (多部位均值) = 0.93，p = 0.15；组内异质性分别为 I^2 (手部) = 87.9%，I^2 (手臂) = 89.1%，I^2 (多部位均值) = 92.0%。组间异质性检验表明四种刺激位置条件的效应量差异不显著，Q_B = 3.46，p = 0.33，这提示刺激位置对疼痛阈限对 ASD 个体的疼痛阈限异常无显著调节作用。

3.3.3 ASD 组样本量

ASD 组样本量大小的效应量分别为：g ($n \le 10$) = 1.54，$p < 0.001$；g ($10 < n \le 20$) = −0.04，p = 0.65； g ($20 < n \le 50$) = 1.86，p = 0.01；g ($n > 50$) = −1.61，$p < 0.001$；组内异质性分别为 I^2 ($n \le 10$) = 0.0%，I^2 ($10 < n \le 20$) = 14.5%，I^2 ($20 < n \le 50$) = 94.7%。组间异质性检验表明四种样本量的效应量差异显著 Q_B = 79.26，$p < 0.001$，这提示 ASD 组样本量对 ASD 个体的疼痛阈限异常存在调节作用。

3.3.4 被试群体

不同被试群体的效应量分别为：g (儿童) = 0.81, p = 0.74；g (青少年) = −0.28, p = 0.14；g (青少年与成人) = 0.89，p = 0.04；g (成人) = 0.07，p = 0.66；组内异质性分别为 I^2 (成人) = 55.6%，I^2 (儿童) = 99.1%，I^2 (青少年) = 0.0%，I^2 (青少年与成人) = 88.4%。组间异质性检验表明四种被试群体的效应量差异边缘显著 Q_B = 6.90，p = 0.08，这提示被试群体可能对 ASD

个体的疼痛阈限异常存在调节作用。

3.3.5 地区

不同研究地区的效应量分别为：g (亚洲) = 0.57, p = 0.42；g (美洲) = 0.14, p = 0.48；g (欧洲) = 0.33, p = 0.48；组内异质性分别为 I^2 (亚洲) = 96.7%，I^2 (美洲) = 63.2%，I^2 (欧洲) = 90.7%。组间异质性检验表明三种不同地区的效应量差异不显著，Q_B = 0.44，p = 0.80，这提示被试所在地区对 ASD 个体的疼痛阈限异常不存在显著的调节作用。

3.4 发表偏倚检验

漏斗图横轴是标准化均差(效应量)，纵轴为其标准误差。若漏斗图的效应量左右分布均匀对称，则说明元分析无发表偏倚性，反之则有发表偏倚性(Rothstein et al., 2005)。如图 5 所示，漏斗图底部左右不对称，初步判断可能存在发表偏倚。进一步采用 Egger 线性回归检验和剪补法来检验发表偏倚，如果 Egger 线性回归检验的回归方程截距越接近 0，则存在发表偏差的可能性越小(Egger et al., 1997)。本研究中的截距值 6.96，$p < 0.01$，95%置信区间不包括 0，说明可能存在发表偏倚。基于发表性偏倚造成漏斗图不对称这一假设，剪补法采用迭代方法估计缺失研究的数量，其意义在于剪补一部分研究后，重新合并效应量。剪补法检验显示：剪补后 g (调整) = 0.34，95%置信区间为[−0.14, 0.82]，说明发表偏倚对结果无显著影响。

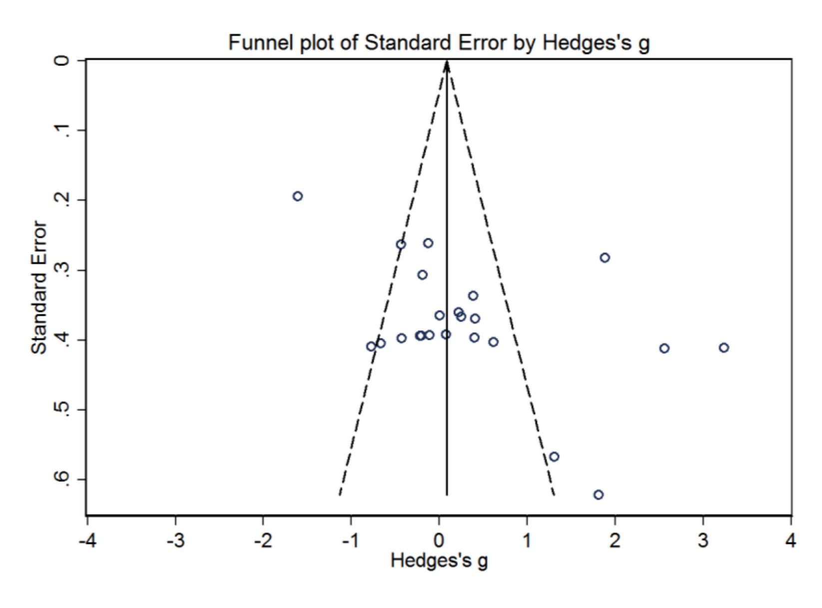


图 5 疼痛阈限研究结果发表偏倚漏斗图

4 总结和展望

在结果变量疼痛阈限上，ASD 个体与普通个体无显著差异，但是受到变量刺激模态、样本量以及被试群体的调节作用。对于压力疼痛模态，ASD 个体的压力疼痛阈限比普通个体显著更低，表现为对压力疼痛的高敏感性。在结果变量疼痛生理反应上，ASD 个体在现实医疗过程中的生理反应比普通个体更为强烈，表现为对医疗疼痛的高敏感性。在结果变量疼痛评分上，ASD 和普通个体无显著差异。这表明了 ASD 个体的疼痛敏感性异常可能是模态特异的，如仅对压力疼痛和医疗疼痛的高敏感性。将来研究应结合多种模态疼痛刺激和多维度的疼痛评估方法系统考察 ASD 个体的疼痛敏感性的异常及其与临床核心症状之间的联系，从而拓展 ASD 的生物学机制，以期为 ASD 个体的早期诊断和临床干预提供可循的依据。

然而，由于 ASD 群体的特殊性和疼痛心理物理测量的复杂性，纳入元分析的文献数量相对较少，结果变量仅包含疼痛阈限、疼痛评分和疼痛诱发生理反应三个指标。另外，在亚组分析中，各调节变量的样本分布的均衡性较低，部分组别包含的研究数目较少，这可能会对调节效应分析造成影响。随着该领域内实证研究的逐渐增加，未来的元分析可以纳入更多的实验研究和结果变量(如疼痛耐受阈限和疼痛诱发脑神经响应等)，从而深入理解 ASD 个体的疼痛敏感性异常。

4.1 ASD 的样本选取

本研究发现 ASD 样本量和被试群体均会调节 ASD 个体的疼痛敏感性异常，这可能是由于 ASD 群体存在多类亚型患者，个体间差异较大。由于疼痛是一种主观体验，会受到生物学、心理学和社会学等因素的影响，如疼痛表达和疼痛反应会随着生活经历和社交技能的丰富不断变化，将来研究可以扩大样本量，全面考察不同年龄段 ASD 群体的疼痛敏感性异常。元分析发现，ASD 个体和普通个体在压力疼痛阈限上存在显著差异，效应量 *Hedge's g* 为 1.62。根据这一结果，通过 G power 软件(Faul et al., 2007)，估算出合适的样本量为每组不低于 11 人(双侧检验，$\alpha = 0.05$，$1-\beta = 0.95$)。然而，横向研究无法把握 ASD 个体疼痛加工的阶段性和连续性特征。将来研究有必要采用纵向研究，从发展的角度考察 ASD 个体的疼痛敏感性异常，刻画 ASD 个体疼痛敏感性的发展变化规律及其与核心症状发展之间的联系，从而为 ASD 的早期诊断及疾病分型和严重性评估提供一个潜在生理指标。

ASD 个体的认知和行为特征限制了研究者对研究方法的多样化选择。例如，由于实验

配合度低和认知障碍等因素，筛选 ASD 被试开展实验研究可能存在诸多困难，部分 ASD 研究的样本量较小，导致实验结果的可重复性较低。有研究指出，ASD 症状并不是非有即无的，它在社会大众中是连续分布的(Hoekstra et al., 2011)，也就是说每个人都有自闭特质，只是程度有所不同。高自闭症特质者会表现出与 ASD 相似的行为，但未达到临床诊断的程度，因此高自闭特质个体也被比拟为 ASD 个体(关荐, 赵旭东, 2015)。一般可以采用自闭商数问卷(Autism Spectrum Quotient, AQ; Baron-Cohen et al., 2001)从普通个体中筛选高低自闭特质个体，如 AQ 分数的上下 27%可定义为高低自闭特质群体。未来的研究可采用“拟自闭症”研究来考察高低自闭特质个体的疼痛敏感性差异，从而帮助我们理解 ASD 个体疼痛信息加工和编码过程。

4.2 ASD 个体的疼痛评估

疼痛是一种多维的主观体验，包括感觉辨别、情感动机和认知评估等多个层面(Tracey, 2011; Wiech et al., 2008)。感觉辨别是指对伤害性刺激的性质、位置、强度等信息的辨别，情感成分包括伤害性刺激带来的恐惧、焦虑和厌恶等情感体验，而认知评估则包括对疼痛的注意、预期等。疼痛阈限主要反映了疼痛的感觉辨别层面，与外侧丘脑核和躯体感觉皮层等脑区有关(Kuperman et al., 2020; Schnitzler & Ploner, 2000; Vierck et al., 2013)；疼痛耐受阈限主要反映了疼痛的情感动机层面，与丘脑内侧核、前额叶皮层、前扣带回皮层和脑岛等脑区有关(Bushnell et al., 2013; Peyron et al., 2000)。然而，疼痛评分受到感觉、动机、意愿和态度等多层面因素的影响(Coghill et al., 1999; Rainville et al., 1992)，与躯体感觉皮层、双侧脑岛、前扣带回皮层和内侧前额叶皮层等脑区有关(Kong et al., 2006)。因此，不同的疼痛心理物理测量指标涉及疼痛体验的不同层面，涉及的神经机制也不尽相同。

在疼痛阈限上，ASD 组和对照组没有显著的差异，但受到刺激模态等变量的调节作用，即 ASD 个体仅在压力疼痛阈限比普通个体显著更低。这可能是由于不同模态的物理疼痛刺激方式诱发的疼痛性质有所不同，例如电刺激疼痛主要激活直径较大的、有髓鞘的 Aβ 传导神经纤维(Koga et al., 2005)，压力疼痛阈限主要激活直径较小的有髓鞘 Aδ 和无髓鞘 C 传导神经纤维(Vaughan et al., 2019)。这说明 ASD 个体的疼痛敏感性异常可能是模态特异的，即 ASD 个体可能仅对某些特定模态的疼痛信息存在加工异常，而非总体层面的加工异常。未来的实验研究应结合多个模态的物理疼痛刺激，进一步探讨 ASD 个体的疼痛敏感性异常是否特异性地存在于某些模态上，如采用选择性地激活皮肤浅表层中的 Aδ 和 C 纤维神经末梢

的激光疼痛刺激(Magerl et al., 1999)。

关于 ASD 个体疼痛敏感性的实验研究主要依赖疼痛的心理物理测量，如对疼痛刺激的主观体验报告(疼痛强度等)和行为反应(如探测到疼痛后的按键反应)。然而，ASD 个体往往存在智力障碍(不能清晰理解实验指导语)、沟通表达障碍和述情障碍(不能适当地描述和表达自身的情绪情感体验)等问题。因此，ASD 个体的主观疼痛体验报告可能会受到他们语言表达和认知理解能力的影响，如在普通人群中，大约 10%左右存在不同程度的述情障碍(Linden et al., 1996)，而这一比例在 ASD 群体中高达 50% (Hill et al., 2004)。例如，在疼痛阈限的评估过程中，往往要求被试在探测到疼痛后做出按键反应，而运动或认知方面的混淆因素均可能造成 ASD 个体的"疼痛敏感性异常"。一方面 ASD 个体可能因动作反应迟缓而导致按键反应的延迟，从而表现为"低疼痛敏感性"；另一方面 ASD 个体可能倾向于抵制各种形式的"不确定性"而提前按键，从而表现为"高疼痛敏感性"。为此，有研究基于疼痛相关的生理指标(如心率等自主神经系统响应)客观评估 ASD 个体的疼痛敏感性(Rattaz et al., 2013; Tordjman et al., 2009)。然而，这些生理反应指标与疼痛体验的联系并非特异的，如处于激动或者应激状态下也可诱发与疼痛相似的自主神经系统反应(如心率加速等)。

为更为精确有效地探测大脑对疼痛信息的加工与编码过程，有研究结合心理物理评估和功能性磁共振成像技术考察了 ASD 个体对疼痛的认知加工过程，发现了 ASD 个体和普通个体在疼痛加工模式上的差异。Failla 等人(2018)发现 ASD 组和对照组在接触性热痛刺激诱发持续性疼痛的强度评分上没有显著差异，且疼痛早期在疼痛相关脑区的激活上(包括躯体感觉皮层、丘脑、脑岛、纹状体、前扣带皮层，辅助运动皮层等)没有显著差异，但在疼痛中期和晚期，ASD 组疼痛相关脑区的激活(如脑岛、次级感觉皮层和丘脑等)显著低于对照组。该研究发现 ASD 组在行为层面和神经层面的结果出现了分离，即虽然 ASD 个体和普通个体在主观疼痛评分上没有差异，但是 ASD 个体的疼痛诱发响应模式确实不同于普通个体。此外，由于疼痛体验不仅与伤害性刺激的性质和强度等物理特点有关，还依赖于大脑皮层对疼痛的诠释，如预期内和预期外的疼痛刺激加工过程存在差异(Price et al., 1999)。在预期即将到来的疼痛事件过程中，个体往往会产生焦虑或恐惧情绪，与情绪加工紧密相关的边缘系统及旁边缘系统均会有显著激活，如前扣带回、海马、杏仁核等脑区的激活(Ploghaus et al., 2001)。为此，Gu 等人(2018)尝试使用预期疼痛范式对比了 ASD 组和对照组分别在疼痛预期和加工阶段的神经响应，结果发现，在疼痛预期阶段，ASD 组在背侧和喙侧前扣带回的激活程度显著高于对照组，而在疼痛刺激加工阶段，两组被试在疼痛相关脑区(如前扣带回和脑岛)的激活上无显著差异。因此， 与对照组相比，ASD 组仅在疼痛预期阶段表现出更强的神经响

应，这可能说明在等待一个不确定的疼痛刺激时 ASD 个体存在更大程度的焦虑和恐惧。

疼痛是一种复杂的主观体验，不仅反映感觉系统传递的伤害性神经冲动，还受多种心理和社会因素的影响。本研究发现在压力疼痛阈限上，ASD 个体表现出较高的疼痛敏感性，而在疼痛评分上没有差异，这说明 ASD 个体可能在压力疼痛加工的感觉辨别层面与普通个体有所差异，而并非感觉辨别、情感动机和认知评估等层面的总体异常。未来的研究应结合主体的主观报告、生理反应、电生理和神经影像技术系统地考察 ASD 个体的在不同层面的疼痛加工模式，如 ASD 和普通个体在疼痛感觉辨别、情感动机和认知评价等层面的差异及其神经机制。

4.3 疼痛敏感性异常与 ASD 核心症状的联系

ASD 个体的感觉异常可以预测临床核心症状，如反应不足和感觉寻求能够预测 ASD 个体的社会沟通和社会交往缺陷(Foss-Feig et al., 2012; Liss et al., 2006; Watson et al., 2011; Zachor & Ben-Itzchak, 2013)。这可能是一种补偿机制：社会性刺激或社会性互动对于 ASD 个体而言失去了奖赏价值(Mundy & Neal, 2001)，导致 ASD 个体倾向于通过感觉寻求等方式来获得快感与奖赏(Ingersoll et al., 2003)。然而，过度地专注于环境信息中的感觉刺激信息阻碍了 ASD 个体对环境中其他类型刺激信息的探测和加工，进一步加重了 ASD 个体的社会沟通和社会交往功能缺陷。此外，ASD 个体的反应过度可以预测他们的局限重复行为(Boyd et al., 2010; Chen et al., 2009)。ASD 个体的感觉异常、局限重复行为和焦虑水平三者均具有普遍相关性(Joosten & Bundy, 2010)，且焦虑以及无法容忍不确定性在感觉异常和局限重复行为的关系中起到中介作用(Wigham et al., 2015)。这提示 ASD 个体的局限重复行为可能是一种安抚解决途径，用于缓解感觉信息超负荷给自身带来不适感。

疼痛共情是个体对他人疼痛的感知、判断和情绪反应，已有两个研究考察了 ASD 个体疼痛敏感性和疼痛共情之间的联系(Chen et al., 2017; Fan et al., 2014)。结果发现 ASD 个体的自身疼痛敏感性可以预测疼痛共情反应的异常，说明了 ASD 个体对自身疼痛的加工异常会影响高级社会认知功能的发展。例如，Fan 等人(2014)的研究发现 ASD 个体比普通个体的压力疼痛阈限更低，表现为对自身疼痛的高敏感性；当注意力集中于他人疼痛线索时(判断图片材料为疼痛或非疼痛)，ASD 个体在加工疼痛和非疼痛图片刺激的事件相关电位 N2 响应存在显著差异，而在普通个体上没有观察到这种差异，这可能说明了 ASD 个体在疼痛共情的早期自动化加工阶段(如对他人疼痛的感知、情绪分享)的神经响应增强。然而，当注意力

没有限制在疼痛线索时(仅需被动观看疼痛刺激)，与普通个体相比，ASD 个体在初级/次级躯体感觉皮层的激活更强，但在前中扣带回，前脑岛等情感共情相关脑区的激活更弱。这可能是由于 ASD 个体自身疼痛敏感性异常(高疼痛敏感性)，在集中注意观察他人疼痛时，更容易引起自身情绪的过度唤起；当被动观看他人疼痛时，虽然 ASD 个体躯体感觉皮层的感觉运动共振响应会增强，他们倾向于通过注意回避的方式来避免自身陷入过度的情感痛苦，从而表现为情感共情脑区的激活反而较弱。

共情主要可以分为认知共情和情感共情两个维度，其中认知共情指通过对他人的欲望、意图和信仰等内部心理状态的揣度来理解、解释和预测他人行为的能力；而情感共情指共享他人情绪的能力(Decety & Svetlova, 2012)。对他人疼痛的认知和情感共情会受到多种因素的影响，包括观察者自身疼痛敏感性和注意力等(孟景等, 2010)。例如，在普通人群中，自身疼痛敏感性越高，对他人的情感和认知共情反应越大(Li et al., 2020; Liu et al., 2019)，且受到注意力的调节(Fan & Han, 2008; X. Gu & Han, 2007; Li et al., 2020)。然而，ASD 个体不仅对自身疼痛加工上存在异常(如高疼痛敏感性)，还难以主动注意并加工复杂情境中的情绪信息(Begeer et al., 2008)，使得 ASD 个体在自身和他人疼痛加工的方面没有表现出一致性：ASD 个体虽然对自身疼痛可能表现为高疼痛敏感性，但对他人疼痛却表现为“低共情”，即冷淡、对他人漠不关心等外显表现。ASD 的共情失衡假设认为 ASD 个体在共情的认知维度和情感维度上存在不同的表现，即 ASD 个体的高情感共情和低认知共情(Smith, 2009)。ASD 个体的高疼痛敏感性在一定程度上或许可以用来解释他们的高情感共情。

由于优先发展系统(如感知觉)的障碍可能会对随后发展的系统(如社会认知)产生次级影响(张永盛, 杨广学, 2014)。ASD 个体在自身疼痛加工方面的异常可能会进一步影响社会认知功能，这启示我们应该从发展的视角审视自闭症谱系障碍及其临床表现。将来研究应结合不同模态的疼痛诱发手段和多维度疼痛评估系统刻画 ASD 个体的疼痛敏感性，建立 ASD 个体疼痛反应类型与临床症状或障碍之间的特异性关系。ASD 个体的疼痛敏感性研究有着重要的理论意义与实践价值，相关研究结果不仅可以帮助拓展 ASD 的生物学机制，如从感知觉的角度去解释他们的特殊的行为表现，还有助于评估和识别 ASD 个体的疼痛反应，指导医疗资源的合理分配和治疗方案的精准选择。

参考文献

*为纳入元分析文献

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). *American Psychiatric Pub*.

Allely, C. S. (2013). Pain sensitivity and observer perception of pain in individuals with autistic spectrum disorder. *Scientific World Journal*, 2013, 916178.

Arendt-Nielsen, L., & Yarnitsky, D. (2009). Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *Journal of Pain*, *10*(6), 556–572.

Bailey, A., Phillips, W., & Rutter, M. (1996). Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*(1), 89–126.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*(1), 5–17.

Begeer, S., Koot, H. M., Rieffe, C., Meerum Terwogt, M., & Stegge, H. (2008). Emotional competence in children with autism: Diagnostic criteria and empirical evidence. *Developmental Review*, *28*(3), 342–369.

*Bird, G., Silani, G., Brindley, R., White, S., Frith, U., & Singer, T. (2010). Empathic brain responses in insula are modulated by levels of alexithymia but not autism. *Brain*, *133*(5), 1515–1525.

Borenstein, M., Cooper, H., Hedges, L., & Valentine, J. (2009). Effect sizes for continuous data. *The handbook of research synthesis and meta-analysis*, *2*, 221–235.

Boyd, B. A., Baranek, G. T., Sideris, J., Poe, M. D., Watson, L. R., Patten, E., & Miller, H. (2010). Sensory features and repetitive behaviors in children with autism and developmental delays. *Autism Research*, *3*(2), 78–87.

Bushnell, M. C., Ceko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(7), 502–511.

*Cascio, C., McGlone, F., Folger, S., Tannan, V., Baranek, G., Pelphrey, K. A., & Essick, G. (2008). Tactile perception in adults with autism: A multidimensional psychophysical study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*(1), 127–137.

*Chen, C., Hung, A. Y., Fan, Y. T., Tan, S., Hong, H., & Cheng, Y. (2017). Linkage between pain sensitivity and empathic response in adolescents with autism spectrum conditions and conduct disorder symptoms. *Autism Research*, *10*(2), 267–275.

Chen, Y. H., Rodgers, J., & McConachie, H. (2009). Restricted and repetitive behaviours, sensory processing and cognitive style in children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(4), 635–642.

*Chien, Y. L., Wu, S. W., Chu, C. P., Hsieh, S. T., Chao, C. C., & Gau, S. S. (2017). Attenuated contact heat-evoked potentials associated with sensory and social-emotional symptoms in individuals with autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, *7*, 36887.

Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., & Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of Neurophysiology*, *82*(4), 1934–1943.

Cooper, H. M. (1989). Integrating research: A guide for literature reviews. *Sage Publications, Inc*.

Decety, J., & Svetlova, M. (2012). Putting together phylogenetic and ontogenetic perspectives on empathy.

Developmental cognitive neuroscience, *2*(1), 1–24.
*Dubois, A., Boudjarane, M., Le Fur-Bonnabesse, A., Dion, A., L'Heveder, G., Quinio, B., . . . Bodéré, C. (2020). Pain modulation mechanisms in ASD adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1–10.
*Duerden, Emma, G. T., Margot, J. L., Minha, M., Patricia, A. D., Karen, D. R., & Wendy, S. Decreased sensitivity to thermal stimuli in adolescents with autism spectrum disorder: Relation to symptomatology and cognitive ability. *Journal of Pain*. *16*(5), 463–471
Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, *315*(7109), 629–634.
Failla, M., Davis, S., Gerdes, M., Williams, Z., Moore, D., & Cascio, C. (2019). Increased heat pain sensitivity and pain-related anxiety in individuals with autism. *The Journal of Pain*, *20*(4), S40.
*Failla, M. D., Moana-Filho, E. J., Essick, G. K., Baranek, G. T., Rogers, B. P., & Cascio, C. J. (2018). Initially intact neural responses to pain in autism are diminished during sustained pain. *Autism*, *22*(6), 669–683.
*Fan, Y. T., Chen, C., Chen, S. C., Decety, J., & Cheng, Y. (2014). Empathic arousal and social understanding in individuals with autism: evidence from fMRI and ERP measurements. *Social cognitive and affective neuroscience*, *9*(8), 1203–1213.
Fan, Y., & Han, S. (2008). Temporal dynamic of neural mechanisms involved in empathy for pain: an event-related brain potential study. *Neuropsychologia*, *46*(1), 160–173.
Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, *39*(2), 175–191.
Fitzgibbon, B. M., Segrave, R. A., Fitzgerald, P. B., & Enticott, P. G. (2013). Can studies of pain help to bridge the gap between sensory and social impairments in autism? *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 2.
Foss-Feig, J. H., Heacock, J. L., & Cascio, C. J. (2012). Tactile responsiveness patterns and their association with core features in autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *6*(1), 337–344.
*Fründt, O., Grashorn, W., Schöttle, D., Peiker, I., David, N., Engel, A. K., . . . Bingel, U. (2017). Quantitative sensory testing in adults with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *47*(4), 1183–1192.
Gillberg, C., & Coleman, M. (2000). The biology of the autistic syndromes. Cambridge University Press.
Gu, X., & Han, S. (2007). Attention and reality constraints on the neural processes of empathy for pain. *NeuroImage*, *36*(1), 256–267.
Gu, X., Zhou, T. J., Anagnostou, E., Soorya, L., Kolevzon, A., Hof, P. R., & Fan, J. (2018). Heightened brain response to pain anticipation in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *European Journal of Neuroscience*, *47*(6), 592–601.
Guan, J., & Zhao, X. (2015). Sub-threshold autistic traits in normal population: its concept, structure and influencing factors. *Advances in Psychological Science*, *23*(9), 1599–1607.
[关荐, 赵旭东. (2015). 基于正常人群的阈下自闭特质:概念、结构和影响因素. *心理科学进展*, *23*(09), 1599–1607.]
Han, Q., Kim, Y. H., Wang, X., Liu, D., Zhang, Z. J., Bey, A. L., . . . Ji, R. R. (2016). SHANK3 deficiency impairs heat hyperalgesia and TRPV1 signaling in primary sensory neurons. *Neuron*, *92*(6), 1279–1293.
Hill, E., Berthoz, S., & Frith, U. (2004). Brief report: Cognitive processing of own emotions in individuals with autistic spectrum disorder and in their relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *34*(2), 229–235.
Hoekstra, R. A., Vinkhuyzen, A. A., Wheelwright, S., Bartels, M., Boomsma, D. I., Baron-Cohen, S., . . . van der Sluis, S. (2011). The construction and validation of an abridged version of the autism-spectrum quotient

(AQ-Short). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(5), 589–596.

Huedo-Medina, T. B., Sánchez-Meca, J., Marín-Martínez, F., & Botella, J. (2006). Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychological Methods*, *11*(2), 193–206.

Ingersoll, B., Schreibman, L., & Tran, Q. H. (2003). Effect of sensory feedback on immediate object imitation in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*(6), 673–683.

Joosten, A. V., & Bundy, A. C. (2010). Sensory processing and stereotypical and repetitive behaviour in children with autism and intellectual disability. *Australian Occupational Therapy Journal*, *57*(6), 366–372.

Kim, H. J., Yang, G. S., Greenspan, J. D., Downton, K. D., Griffith, K. A., Renn, C. L., . . . Dorsey, S. G. (2017). Racial and ethnic differences in experimental pain sensitivity: systematic review and meta-analysis. *Pain*, *158*(2), 194–211.

Klintwall, L., Holm, A., Eriksson, M., Carlsson, L. H., Olsson, M. B., Hedvall, Å., . . . Fernell, E. (2011). Sensory abnormalities in autism: A brief report. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(2), 795–800.

Koga, K., Furue, H., Rashid, M. H., Takaki, A., Katafuchi, T., & Yoshimura, M. (2005). Selective activation of primary afferent fibers evaluated by sine-wave electrical stimulation. *Molecular Pain*, 1, 13.

Kong, J., White, N. S., Kwong, K. K., Vangel, M. G., Rosman, I. S., Gracely, R. H., & Gollub, R. L. (2006). Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity. *Human Brain Mapping*, *27*(9), 715–721.

Kuperman, P., Granovsky, Y., Bahouth, H., Fadel, S., Ben Lulu, H., Bosak, N., . . . Granot, M. (2020). Explaining very early acute mild traumatic brain injury after motor vehicle collision pain variability: additive value of pain sensitivity questionnaire. *Pain Reports*, *5*(3), e821.

Leekam, S. R., Nieto, C., Libby, S. J., Wing, L., & Gould, J. (2007). Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *37*(5), 894–910.

*Li, J., Song, T., Meng, F., Li, H., Dai, Y., Han, S., Zhang, R., & Han, J. (2015). Pain threshold in children with autism and age-matched typically developed children:A comparative study. *Chinese Journal of Pain Medicine*, *21*(12), 908–913.

[李晋，宋天佳，孟凡超，李汉霞，戴玉川，韩松平，张嵘，韩济生. (2015). 孤独症与正常儿童的痛阈比较研究. 中国疼痛医学杂志, *21*(12), 908–913.]

Li, X., Liu, Y., Ye, Q., Lu, X., & Peng, W. (2020). The linkage between first-hand pain sensitivity and empathy for others' pain: Attention matters. *Human Brain Mapping*, *41*(17), 4815–4828.

Linden, W., Lenz, J. W., & Stossel, C. (1996). Alexithymia, defensiveness and cardiovascular reactivity to stress. *Journal of psychosomatic research*, *41*(6), 575–583.

Liss, M., Saulnier, C., Fein, D., & Kinsbourne, M. (2006). Sensory and attention abnormalities in autistic spectrum disorders. *Autism*, *10*(2), 155–172.

Liu, Y., Meng, J., Yao, M., Ye, Q., Fan, B., & Peng, W. (2019). Hearing other's pain is associated with sensitivity to physical pain: An ERP study. *Biological Psychology*, *145*, 150–158.

Magerl, W., Ali, Z., Ellrich, J., Meyer, R. A., & Treede, R. D. (1999). C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain*, *82*(2), 127–137.

Mahler, M. S. (1952). On child psychosis and schizophrenia. *The Psychoanalytic Study of the Child*, *7*(1), 286–305.

McCaffery, M., & Pasero, C. L. (1997). Pain ratings: the fifth vital sign. *American Journal of Practical Nursing*, *97*(2), 15–16.

McGrath, P. J., Rosmus, C., Canfield, C., Campbell, M. A., & BSc, A. H. (1998). Behaviours caregivers use to determine pain in non-verbal, cognitively impaired individuals. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *40*(5), 340–343.

Meints, S. M., Mawla, I., Napadow, V., Kong, J., Gerber, J., Chan, S. T., . . . Edwards, R. R. (2019). The relationship between catastrophizing and altered pain sensitivity in patients with chronic low-back pain. *Pain*, *160*(4), 833–843.

Meng, J., Chen, Y.,& Huang, X.(2010). Influencing factors and the mechanism of empathy for pain. *Advances in Psychological Science*, *18*(03), 432–440.

[孟景，陈有国，黄希庭. (2010). 疼痛共情的影响因素及其认知机制. *心理科学进展*, *18*(03), 432–440.]

Militerni, R., Bravaccio, C., Falco, C., Puglisi-Allegra, S., Pascucci, T., & Fico, C. (2000). Pain reactivity in children with autistic disorder. *The Journal of Headache and Pain*, *1*(1), 53–56.

Minshew, N. J., & Hobson, J. A. (2008). Sensory sensitivities and performance on sensory perceptual tasks in high-functioning individuals with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*(8), 1485–1498.

Moore, D. J. (2015). Acute pain experience in individuals with autism spectrum disorders: A review. *Autism*, 19(4), 387–399.

Mundy, P., & Neal, A. R. (2001). Neural plasticity, joint attention, and a transactional social-orienting model of autism.

Nader, R., Oberlander, T. F., Chambers, C. T., & Craig, K. D. (2004). Expression of pain in children with autism. *Clinical Journal of Pain*, *20*(2), 88–97.

Nahman-Averbuch, H., Shefi, T., Schneider, V. J., Li, D., Ding, L., King, C. D., & Coghill, R. C. (2018). Quantitative sensory testing in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, *159*(7), 1202–1223.

Peyron, R., Laurent, B., & García-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique*, *30*(5), 263–288.

Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., . . . Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *Journal of Neuroscience*, *21*(24), 9896–9903.

Price, D. D., Milling, L. S., Kirsch, I., Duff, A., Montgomery, G. H., & Nicholls, S. S. (1999). An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*, *83*(2), 147–156.

Rainville, P., Feine, J. S., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1992). A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosensory and Motor Research*, *9*(4), 265–277.

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., . . . Vader, K. (2020). The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. *161*(9), 1976–1982.

*Rattaz, C., Dubois, A., Michelon, C., Viellard, M., Poinso, F., & Baghdadli, A. (2013). How do children with autism spectrum disorders express pain? A comparison with developmentally delayed and typically developing children. *Pain*, *154*(10), 2007–2013.

Reed, W. R., Florax, R. J., & Poot, J. (2015). A Monte Carlo analysis of alternative meta-analysis estimators in the presence of publication bias (No. 2015–9). *Economics Discussion Papers*.

*Riquelme, I., Hatem, S. M., & Montoya, P. (2016). Abnormal pressure pain, touch sensitivity, proprioception, and manual dexterity in children with autism spectrum disorders. *Neural Plasticity*, 2016, 1723401.

Rogers, S. J., & Ozonoff, S. (2005). Annotation: what do we know about sensory dysfunction in autism? A critical review of the empirical evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(12), 1255–1268.

Rothenberg, M. (1960). The rebirth of Jonny. *Harper's Magazine*, *220*, 55–66.

Rothstein, H. R., Sutton, A. J., & Borenstein, M. (2005). Publication bias in meta-analysis. *Publication bias in meta–analysis: Prevention, assessment and adjustments*, 1–7.

Schnitzler, A., & Ploner, M. (2000). Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *17*(6), 592–603.

Simone, D. A., & Kajander, K. C. (1997). Responses of cutaneous A-fiber nociceptors to noxious cold. *Journal of Neurophysiology*, *77*(4), 2049–2060.

Smith, A. (2009). The empathy imbalance hypothesis of autism: a theoretical approach to cognitive and emotional empathy in autistic development. *The Psychological Record*, *59*(3).

Stubbs, B., Thompson, T., Acaster, S., Vancampfort, D., Gaughran, F., & Correll, C. U. (2015). Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain*, *156*(11), 2121–2131.

Summers, J., Shahrami, A., Cali, S., D'Mello, C., Kako, M., Palikucin–Reljin, A., . . . Lunsky, Y. (2017). Self-injury in autism spectrum disorder and intellectual disability: Exploring the role of reactivity to pain and sensory input. *Brain Sciences*, *7*(11).

Tesarz, J., Schuster, A. K., Hartmann, M., Gerhardt, A., & Eich, W. (2012). Pain perception in athletes compared to normally active controls: A systematic review with meta-analysis. *Pain*, *153*(6), 1253–1262.

*Thaler, H., Skewes, J. C., Gebauer, L., Christensen, P., Prkachin, K. M., & Elmholdt, E.-M. J. (2018). Typical pain experience but underestimation of others' pain: Emotion perception in self and others in autism spectrum disorder. *Autism, 22*(6), 751–762.

*Tordjman, S., Anderson, G. M., Botbol, M., Brailly-Tabard, S., Perez-Diaz, F., Graignic, R., . . . Bronsard, G. (2009). Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *PLoS ONE*, *4*(8), e5289.

Tordjman, S., Antoine, C., Cohen, D. J., Gauvain-Piquard, A., Carlier, M., Roubertoux, P., & Ferrari, P. (1999). Study of the relationships between self-injurious behavior and pain reactivity in infantile autism. *Encephale*, *25*(2), 122–134.

Tracey, I. (2011). Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nature Reviews Neurology*, *7*(3), 173–181.

*Vaughan, S., McGlone, F., Poole, H., & Moore, D. J. (2019). A quantitative sensory testing approach to pain in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. *50*(5), 1607–1620.

Vierck, C. J., Whitsel, B. L., Favorov, O. V., Brown, A. W., & Tommerdahl, M. (2013). Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain. *Pain*, *154*(3), 334–344.

Watson, L. R., Patten, E., Baranek, G. T., Poe, M., Boyd, B. A., Freuler, A., & Lorenzi, J. (2011). Differential associations between sensory response patterns and language, social, and communication measures in children with autism or other developmental disabilities. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *54*(6), 1562–1576.

Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(8), 306–313.

Wigham, S., Rodgers, J., South, M., McConachie, H., & Freeston, M. (2015). The interplay between sensory processing abnormalities, intolerance of uncertainty, anxiety and restricted and repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *45*(4), 943–952.

*Yasuda, Y., Hashimoto, R., Nakae, A., Kang, H., Ohi, K., Yamamori, H., . . . Takeda, M. (2016). Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: A case-control study. *Annals of General Psychiatry*, *15*, 8.

Zachor, D. A., & Ben-Itzchak, E. (2013). The relationship between clinical presentation and unusual sensory

interests in autism spectrum disorders: A preliminary investigation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.

Zhang, Y., & Yang, G. (2014). An overview of the abnormal sensory response of people with autism spectrum disorders. *Chinese Journal of Special Education* (07), 30–36.

[张永盛, 杨广学. (2014). 自闭症谱系障碍患者异常感觉反应研究综述. *中国特殊教育*(07), 30–36.]

Abnormalities in pain sensitivity among individuals with autism spectrum disorder: evidences from meta-analysis

Wenyun Zhang [1], Xiaoyun Li [1], Jvnjie Yao [1] , Qian Ye [1] , Weiwei Peng [1]

([1]*School of Psychology, Shenzhen University, Shenzhen, China*)

Abstract

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage. Pain is of vital functional significance, as it signals threat and initiates behavioral adaptations to avoid harm so as to protect the body. Previous studies have shown abnormalities in pain sensitivity among individuals with autism spectrum disorder (ASD), which have been associated with their clinical core symptoms, including restricted and repetitive behaviors as well as deficits in social behaviors. Evidence from case studies and surveys suggested the hyposensitivity to pain for individuals with ASD. Nevertheless, results from experimental studies that involve the application of noxious stimulations and psychophysical measurements were heterogeneous, e.g., some studies reported hypersensitivity to pain in ASD individuals, others reported their hyposensitivity or even normal sensitivity to pain.

In this study, we utilized a meta-analysis approach to systematically review experimental studies that investigated pain sensitivity among individuals with ASD and published before August 10, 2020. The meta-analysis was performed according to the rigorous PRISMA Protocol. Studies were included in the analysis if they included both clearly diagnosed ASD individuals and healthy controls, reported data relevant to pain sensitivity, including pain threshold, pain tolerance, pain ratings, and pain-related physiological responses. Relevant studies were obtained from databases including China National Knowledge Infrastructure, Web of Science, PsycInfo, and PubMed by searching for keywords including pain, nociception, autis*, and Asperger. The meta-analysis was conducted in STATA12, and the effect size *Hedge's g* with ±95% confidence intervals (CIs) was calculated using a random effect statistical model. Further, we assessed possible moderating effects from variables of pain modality, pain site, the age of involved participants, the sample size

of the ASD group and sample locations.

Sixteen experimental studies were included in the meta-analysis, with a total sample size N = 822. Pain threshold was not significantly different between ASD individuals and healthy controls (g = 0.34, 95%CI = [−0.14, 0.82]), and this estimate was moderated by variables of pain modality, the age of involved participants, and the sample size of the ASD group. Specifically, individuals with ASD exhibited lower pain thresholds than those of healthy controls selectively for pressure pain (g = 1.62, 95%CI = [0.46, 2.77]). For the outcome variable of pain evoked physiological response, individuals with ASD showed significantly greater physiological responses to medical procedures than those of healthy controls (g = 2.87, 95%CI = [1.07, 4.67]). Nevertheless, ASD and control groups had comparable pain ratings (g = −0.26, 95%CI = [−0.64, 0.11]).

These results suggest that the abnormalities of pain sensitivity among individuals with ASD were modality-dependent, with the abnormality selectively applicable to pressure pain or medical pain. Future studies should combine behavioral, physiological, and neuroimaging measures to comprehensively investigate the pain sensitivity profiles of individuals with ASD. The potential link between pain sensitivity and clinical core symptoms among individuals with ASD should be characterized. Relevant results would potentially expand our understanding of ASD neurobiological mechanisms and provide the theoretical basis for pain assessment among individuals with ASD.

Keywords: autism spectrum disorder, pain sensitivity, meta-analysis, pain threshold, pain-related physiological responses